

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N° 303

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René SCHMID

Né à Paris le 13 Février 1906

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
DU NOVARSENO BENZOL

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1932

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René SCHMID

Né à Paris le 13 Février 1906

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE
DU NOVARSENOENZOL

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1932

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GRÉGOIRE.
Physiologie.....	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBÉ.
	LEREBOUlLET.
	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale.....	DELBET.
	CUNÉO.
	LEJARS.
Clinique ophtalmologique	GOSSET.
	TERRIEN.
	LEGUEU.
Clinique urologique.....	
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENI.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



— AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	MM.
ALAJOUANINE .. Neurologie et Psychiatrie.	LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.
AUBERTIN Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.	LEVEUF Pathologie chirurgicale.
BROCQ..... Pathologie chirurgicale.	LEVY-VALENSI .. Neuro-psychiatrie.
BRULÉ Pathologie médicale.	LIAN Pathologie médicale.
BUSQUET..... Pharmacologie.	MILLOT..... Histologie.
CADENAT..... Pathologie chirurgicale.	MONDOR Pathologie chirurgicale.
CATHALA..... Pathologie médicale.	MOREAU Pathologie médicale.
HABROL..... Pathologie médicale.	MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	MOURE Pathologie chirurgicale.
CHEVALLIER.... Pathologie médicale.	MULON Histologie.
DOGNON Physique.	OBERLING..... Anatomie pathologique.
DONZELOT Pathologie médicale.	OLIVIER..... Anatomie.
ÉCALLE Obstétrique.	PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
FEY Urologie.	PORTES Obstétrique.
GASTINEL Bactériologie.	QUÉNU Pathologie chirurgicale.
GATELLIER Pathologie chirurgicale.	RICHET Fils Physiologie.
DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chi- rurgicale.	SANNIE..... Chimie biologique.
GIROUD Histologie.	SÉZARY Dermatologie et syphili- graphie.
HARVIER..... Pathologie médicale.	VALLERY-RADOT (Pasteur)..... Pathologie médicale.
HAZARD Pharmacologie.	VAUDESCAL Obstétrique.
HOVELACQUE ... Anatomie.	VELTER Ophtalmologie.
HUGUENIN Anatomie pathologique.	VERNE Histologie.
HUTINEL Pathologie médicale.	VIGNES..... Obstétrique.
JOANNON Hygiène.	

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	MM.
GUÉNIOT Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
LEQUEUX Obstétrique.	REITTERER..... Histologie.
LEROUX..... Anatomie pathologique.	ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DU COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU.....	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU.....	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER...	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les inermes adultes.
FREY		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé....		Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES BEAUX-PARENTS

A MA CHÈRE FEMME

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON BEAU-PÈRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOUNEYRAT

*qui a été l'inspirateur de cette
thèse et m'a éclairé de ses conseils,
qu'il veuille bien voir dans ce tra-
vail un faible témoignage de ma
plus profonde affection.*

A MON MAÎTRE
ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

*qui a bien voulu nous ouvrir
les portes de son laboratoire et
nous a fait le grand honneur d'ac-
cepter la présidence de cette thèse,
nous exprimons toute notre admi-
ration et toute notre gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTRELET

Directeur de l'école des Hautes études

Auprès de qui nous avons toujours trouvé le meilleur accueil. Il nous a permis de nous perfectionner dans la technique physiologique et nous a éclairé de ses conseils au cours de ces travaux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY

qui nous a accueilli, dans son service avec la plus grande bienveillance, en témoignage de notre respectueux attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN

qui nous a initié à la dermatologie en témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration.

A MON MAITRE ET AMI
LE DOCTEUR PIERRE GLEY

*qui nous a dirigé dans ce travail.
Il m'a appris à aimer la physiologie en dirigeant mes pas dans cette science, qu'il me permette de lui adresser toute ma reconnaissance et toute ma gratitude.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

1926. MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET.

1927. MONSIEUR LE PROFESSEUR BESANÇON.

Externat :

1928. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DES-
MARET.

1929. MONSIEUR LE DOCTEUR ETIENNE BERNARD.

1929. MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN.

1930. MONSIEUR LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

1931. MONSIEUR LE DOCTEUR CROUZON.

1931. MONSIEUR LE DOCTEUR RONNEAUX.

1932. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SÉZARY.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MES MAITRES DE CONFÉRENCES

INTRODUCTION

Depuis le début de l'emploi du novarsénobenzol dans la thérapeutique anti-syphilitique, on s'est longuement étendu sur les accidents du novarsénobenzol et leur pathogénie.

Les crises nitritoïdes notamment, ont soulevé des discussions qui ne sont pas encore tranchées.

De nombreuses théories ont été proposées parmi lesquelles nous en retiendrons deux principales :

L'une, voyant dans la crise nitritoïde un trouble colloïdoclasiq. primitif dû à une précipitation des albumines du sang.

L'autre, soutenant la théorie d'un déséquilibre vago-sympathique.

De ces deux théories, aucune jusqu'ici ne semble s'imposer et chacune trouve des défenseurs.

Il nous a donc semblé intéressant, conseillés en cela par M. le Professeur Mouneyrat de reprendre l'étude des crises nitritoïdes, en nous plaçant dans le domaine de la pure physiologie.

Nous avons essayé, dans cette thèse, d'élucider la nature des crises nitritoïdes en explorant les modifications apportées au système vagosympathique, par les injections de novarsénobenzol.

Dans une première partie, nous avons recherché, si l'excitabilité des nerfs de la vie végétative était modifiée par des injections de novarsénobenzol en contrôlant au fur et à mesure des injections, l'excitabilité de ces nerfs par des excitations électriques facilement dosables.

Dans une seconde partie, nous avons essayé, en nous basant sur nos constatations physiologiques d'expliquer le mécanisme des crises nitritoïdes.

Nous diviserons donc ce travail en deux parties :

l'une de pure physiologie se bornant à constater les modifications apportées au système végétatif ;

l'autre, où nous essaierons de dégager de nos expériences le mécanisme de la crise.

HISTORIQUE

Peu de chapitres dans l'histoire de la chimiothérapie, sont aussi intéressants que celui concernant la toxicologie du 914, non seulement au point de vue pratique en ce qui concerne le traitement de la syphilis, mais surtout à un point de vue beaucoup plus général, en relation :

avec le vaste problème de la colloïdoclasie,

avec le problème des sensibilités acquises et congénitales,

avec celui des phénomènes de chocs.

Notre connaissance exacte du mécanisme des phénomènes physiologiques consécutifs à l'injection intra-veineuse de novarsénobenzol serait peut-être susceptible d'amener un peu de clarté dans ces vastes problèmes qui dominent la chimiothérapie.

Le sujet que nous nous sommes proposé de traiter dans ce travail est celui des crises nitritoïdes, survenant au cours des injections de novarsénobenzol à l'exclusion du 606 et autres dérivés arsénicaux.

De plus, nous avons écarté les accidents toujours possibles dû à :

Une mauvaise préparation du corps injecté ;

Une altération du corps par le contact de l'air ;

Une erreur de technique dans l'injection,

qui sont à l'heure actuelle une petite minorité.

Les accidents étant dans l'immense majorité des cas dûs à une sensibilité spéciale du sujet.

Nombreux sont les travaux qui ont déjà traité de cette question.

En 1914, Fleig soutient la théorie de l'insolubilité du novarsénobenzol dans le torrent circulatoire et attribue les accidents causés par les injections de novarsénobenzol à la circulation de ce dernier sous forme de suspension colloïdale.

En 1920, Karsner et Hanzlick observent que les solutions de novarsénobenzol agglutinent les globules rouges du sang humain *in vitro*.

Mais les expériences faites *in vivo* par Luck montrent que le novarsénobenzol même à forte dose ne produit aucune agglutination des hématies *in vivo*.

En 1920, Weiss soutient le processus hémolytique des accidents survenant au cours des injections de novarsénobenzol.

Or les solutions de novarsénobenzol aux concentrations employées à l'heure actuelle ne peuvent être hémolytiques.

Enfin la coagulation intravasculaire des protéines du sérum a longtemps retenu l'attention des auteurs. Hering 1910 attire le premier l'attention sur la nécessité d'injecter des solutions convenablement neutralisées. Mais à l'heure actuelle les produits livrés par l'industrie étant préalablement neutralisés, nous ne nous attarderons pas à cette cause d'accident

qui est maintenant éliminée du fait de l'emploi du novarsénobenzol.

Enfin Danytz, en 1917, émet l'hypothèse suivante : le novarsénobenzol après l'injection perdrait la molécule de sodium avec lequel il est combiné, pour former avec le phosphate de calcium du sang un composé insoluble. Ce complexe serait décomposé par l'oxygène libre du sang en un nouveau composé soluble.

Danytz considère les crises causées par l'injection de novarsénobenzol comme liées aux embolies dues à cette formation d'un complexe insoluble.

Mais ces considérations théoriques basées sur des réactions observées *in vitro* n'ont pas été confirmées par la physiologie.

Plus récemment, Janselme et Pomaret attribuent cette action précipitante des arsénobenzols à leur fonction phénol.

En milieu alcalin, les fonctions phénoliques de l'arsénobenzol seraient bloquées par l'alcali, alors qu'en milieu acide elles redeviendraient libres ; d'où l'influence de la réaction du milieu sur les accidents observés au cours des injections.

La crise, en effet, peut être reproduite aisément, chez un chien rendu acidotique par un régime carné et l'injection d'acide β -oxybutyrique. La crise ne se produit plus si l'on injecte à ce chien du bicarbonate ou de l'hyposulfite de soude.

Pour satisfaisante que soit cette théorie, elle n'explique pas toutes les crises et si celles-ci peuvent

se produire chez un animal rendu acidotique, elle se produit, le plus souvent chez des gens non acidotiques.

Le fait que l'on observe un abaissement de la réserve alcaline à la suite des crises nitritoïdes (Milian) n'implique pas qu'il y ait modification de l'acidité sanguine.

Beaucoup d'auteurs, se raliant à cette théorie voient dans la crise nitritoïde un choc colloïdoclasique.

L'hypotension artérielle,

La leucopénie,

Les troubles de la coagulation du sang.

sont en effet en faveur de cette théorie. Aussi les injections de bicarbonate de soude et d'hyposulfite de soude sont-elles employées pour combattre les crises nitritoïdes.

Enfin une dernière théorie invoquée par Milian, voit dans les accidents provoqués par le novarsénobenzol, une sensibilisation du sympathique.

La plus grande fréquence des crises chez des malades présentant un déséquilibre vago-sympathique.

La reproduction des crises après excitation du nerf pneumogastrique ou dépresseur chez le Lapin (Camus et Pagniez).

Ou après inhalation de nitrite d'amyle (Babalian),

Enfin l'action indéniable de l'adrénaline dans les crises nitritoïdes sont nettement en faveur de cette théorie.

Le déséquilibre vago-sympathique explique dans leur ensemble les manifestations variées que l'on observe au cours de ces crises.

« Seul ce système aussi sensible dans ses actions et réactions, aussi capricieux dans ses dérèglements » (Milian) apparaît capable de les expliquer.

Aussi sans nier l'action du novarsénobenzol sur la structure colloïdale du plasma, est-on obligé de reconnaître l'impossibilité d'accepter la théorie physico-chimique en tant qu'explication unique du phénomène,

Il y a en effet (Milbardt)

1° Impossibilité de précipitation des albumines du fait de la fixité du PH du sang ;

2° Aucune modification de l'action du novarsénobenzol dans les états qui s'accompagnent d'augmentation des globulines et de tendance précipitante comme dans la grossesse ;

3° Par contre aggravation des phénomènes observés chez les sujets à système vasculaire instable vagotonique et basdowien ;

4° Absence de parallélisme entre la toxicité et la tendance floculente des solutions abandonnées à l'air ;

5° Influence favorable des substances commandant au système vasculaire opposée à l'action très limitée des substances modifiant l'équilibre colloïdal.

Milbardt, sans nier les phénomènes colloïdaux observés, reconnaît donc l'origine vago-sympathique des crises survenant au cours des injections de novarsénobenzol.

A la lumière de ces différents travaux, nous avons cherché à apporter une preuve physiologique de la nature de la crise nitritoïde, en étudiant les modifications apportées au système nerveux végétatif par les injections de novarsénobenzol.

PREMIÈRE PARTIE

MODIFICATION DE L'EXCITABILITÉ DES NERFS DE LA VIE VÉGÉTATIVE DANS L'INTOXICATION PAR LE NOVARSÉNOBENZOL

Dans cette première partie nous avons recherché l'influence du novarsénobenzol injecté par voie intra-veineuse, sur l'excitabilité des nerfs de la vie organique aux courants faradiques. Nous avons étudié successivement l'action du novarsénobenzol.

Sur le splanchnique,

Le pneumogastrique,

Le nerf dépresseur du lapin,

Le sympathique cervical,

Les filets accélérateurs cardiaques,

La corde du tympan.

Mais pour constater des modifications de l'excitabilité à ces courants faradiques, il nous a fallu injecter des doses de novarsénobenzol considérables de l'ordre de 1 gramme par Kg pour constater des modifications de l'excitabilité.

Nous avons complété ces recherches *dans un 2^e chapitre* par une étude quantitative des variations de

cette excitabilité, à l'aide de l'étude de la chronaxie de ces nerfs qui est une méthode beaucoup plus sensible que la précédente.

Nous avons pu ainsi constater pour le sympathique que des doses de novarsénobenzol beaucoup plus faibles amenaient des modifications importantes de la chronaxie de ce nerf.

CHAPITRE PREMIER

INFLUENCE DU NOVARSÉNOBENZOL SUR L'EXCITABILITÉ DU SPLANCHNIQUE

Cette recherche nous a paru particulièrement intéressante, étant donnée la part que prend le splanchnique dans le maintien du tonus artériel et par conséquent de la pression artérielle. On sait que la chute de la pression artérielle constitue un des symptômes les plus importants des accidents arsénobenzoliques. Il était donc indiqué de rechercher une modification de l'excitabilité du splanchnique sous l'influence de l'arsénobenzol.

Nous avons choisi pour faire cette expérience le lapin. Chez lui en effet, l'excitabilité du splanchnique provoque une ascension très nette de la pression artérielle. De plus c'est un animal sensiblement moins gros que le chien généralement employé dans cette expérience, et par conséquent nécessitant des doses de novarsénobenzol moins élevées pour observer les mêmes réactions.

Nous avons pu ainsi constater dans l'ensemble que l'excitabilité du splanchnique se modifie suivant le

degré de l'intoxication ; dans une première phase on constate une hyperexcitabilité, dans une 2^e phase de l'hypoexcitabilité suivie de paralysie.

Technique. — On découvre le splanchnique par la voie lombaire selon la technique suivante.

L'animal étant maintenu en décubitus latéral sur la claie de Malassez, on repère les apophyses épineuses et transverses ; la peau étant rasée, on incise suivant une ligne verticale située à mi-distance de ces apophyses en partant de la dernière côte pour aboutir à l'os iliaque ; puis on dissèque l'aponévrose du carré des lombes, on l'incise sur sonde canelée, puis on récline le muscle ainsi découvert vers les apophyses épineuses. On découvre ainsi l'aponévrose du transverse sur laquelle cheminent les paquets vasculo-nerveux lombaires, l'on sectionne les nerfs et artères entre deux ligatures et l'on coupe les nerfs ; on peut alors inciser cette aponévrose.

On tombe en pleine graisse rétropéritonéale, c'est là que l'on cherche au doigt le rein pour le récliner vers le bas à l'aide d'un tampon d'ouate. On aperçoit la surrénale de couleur blanc rosée nettement séparée du rein et accolée à la veine cave ; elle est croisée par le tronc veineux lombo-surrénal. Sous ce tronc, on cherche dans le tissu graisseux, le nerf splanchnique qui apparaît entre les piliers du diaphragme.

On prépare d'autre part, une carotide dans laquelle on introduit une canule pour l'enregistrement de la pression artérielle. L'enregistrement est réalisé au moyen d'un manomètre de François Franc et d'un

cyindre enregistreur muni d'une feuille de papier enduite de noir de fumée.

Enfin on prépare la jugulaire, on y introduit une canule pour faire les injections de novarsénobenzol.

On met à nu le splanchnique, on le lie, et on le sectionne au-dessus de la ligature ; on recherche alors son excitabilité avant toute injection de novarsénobenzol. On utilise pour cela le chariot de Dubois Raymond dont le primaire est en circuit avec une batterie d'accumulateurs de 4 V. La fréquence des interruptions est d'environ 10 par seconde.

Voici les protocoles de quelques-unes de nos expériences.

EXPÉRIENCE DU 15 DÉCEMBRE (Courbe n° 1)

Lapin mâle 2 kg. 700

Pression carotide gauche

Excitation splanchnique gauche

Au début de l'expérience, la bobine de Dubois Raymond étant à la graduation 5, l'excitation du splanchnique provoquait une ascension de la tension artérielle correspondant environ à 2 centimètres de mercure (A).

Lorsque l'animal avait reçu 1 gr. 50 de Novarsénobenzol la même excitation provoquait une ascension de la tension artérielle d'environ 3 centimètres de mercure (B).

Quand l'animal eut reçu 2 gr. 50 de Novarsénobenzol une excitation intense produite en poussant le chariot à fond (C) n'amena plus aucune modification de la tension artérielle.

A ce moment, la tension moyenne était considérablement abaissée ; la tension qui était au début de 9 centimètres était tombée aux environs de 4 centimètre de mercure.

L'intestin était complètement relâché, une abondante diarrhée séreuse annonçait cette phase de paralysie.



COURBE N° 1

Modification de l'excitabilité splanchnique sous l'influence des injections de novarsénobenzol.

A, excitation du splanchnique avant toute injection.

B, excitation du splanchnique après injection de 1 gr. 50 de novarsénobenzol.

C, D, excitation du splanchnique après injection de 2 gr. 50 de novarsénobenzol.



COURBE N° 2

Modification de l'excitabilité du splanchnique sous l'influence des injections de Novarsénobenzol.
A, excitation du splanchnique avant toute injection.
B, excitation du splanchnique, après injection de 2 gr. 50 de novarsénobenzol.
C, conservation de l'effet hypertenseur de l'adrénaline.

EXPÉRIENCE DU 3 FÉVRIER (Courbe n° 2).

Lapin mâle 3 kilogrammes.

Pression carotide gauche.

Excitation du splanchnique gauche. Injection dans la jugulaire droite.

Au début de l'expérience l'excitation du splanchnique le chariot étant à 5 centimètres provoquait une ascension de la tension artérielle de 3 centimètres.

Après injection de 2 grammes de novarsénobenzol.

Le sympathique étant complètement paralysé (B) ne réagissant plus à la même excitation électrique, nous avons voulu nous rendre compte de l'action de l'adrénaline.

L'injection intra-veineuse de 1/50 de milligramme d'adrénaline (C) provoquait encore une élévation de la tension artérielle de 6 centimètres de mercure.

Il semble donc que le novarsénobenzol n'agisse pas sur le même organe que l'adrénaline. Agit-il sur les muscles vasomoteurs ou sur les nerfs ? Nous verrons tout l'intérêt de cette constatation dans un chapitre ultérieur où nous avons étudié l'influence du novarsénobenzol sur la chronaxie du sympathique

L'action sur le sympathique nous paraît donc indubitable, elle se traduit par une phase d'hyperexcitation suivie d'une phase de paralysie.

CHAPITRE II

ACTION DU NOVARSÉNOBENZOL SUR L'EXCITABILITÉ DU PNEUMOGASTRIQUE

Nous avons vu dans le chapitre précédent l'action du novarsénobenzol sur le sympathique, mais si l'on observe attentivement la courbe n° 3, on note que l'injection de novarsénobenzol (en B) provoque un ralentissement des battements cardiaques. Ce phénomène est du reste constant au cours des injections de novarsénobenzol atteignant 0 gr. 25 à 0 gr. 30.

Nous avons été conduits à penser que le novarsénobenzol pourrait avoir sur le pneumogastrique une action identique à celle observée sur le splanchnique. Pour le vérifier, nous avons employé la même méthode que pour le splanchnique : injection de novarsénobenzol dans la jugulaire du lapin à doses progressives et excitation du pneumogastrique par des courants faradiques à l'aide du chariot de Dubois Raymond.

Technique. — Le pneumogastrique étant découvert par la méthode classique, nous avons recherché l'excitabilité des filets cardiaques du pneumogastrique, la pression étant prise comme précédemment.

Dans l'ensemble nous avons constaté que l'excita-

bilité du pneumogastrique s'affaiblit au fur et à mesure de l'intoxication.

L'influence sur la pression artérielle disparaît la première, l'influence sur le rythme cardiaque ne disparaît qu'en dernier lieu. On pourra en juger par les expériences du 7 janvier et du 20 février, courbes nos 3 et 4.

EXPÉRIENCE DU 7 JANVIER (Courbe n° 3)

Lapin mâle, 2 kg. 900.

La tension artérielle était prise dans le bout central de la carotide gauche.

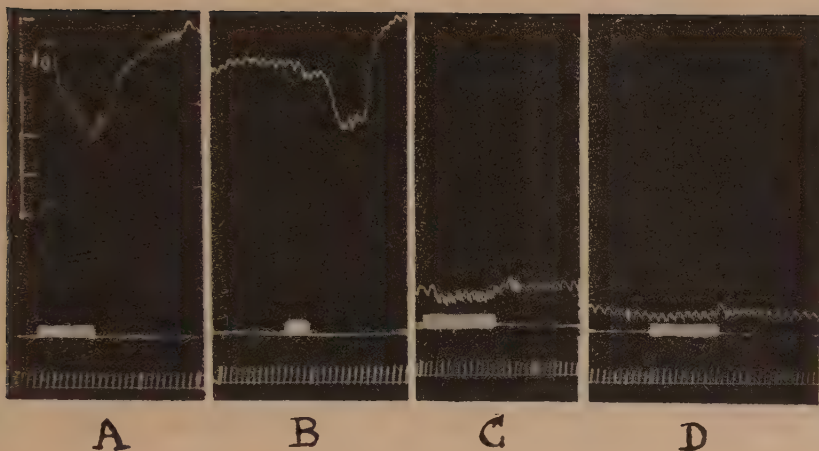
Les injections faites dans la jugulaire droite par doses fractionnées de 0 gr. 20 à 0 gr. 30.

Excitation du pneumogastrique gauche.

Au début de l'expérience (A), le chariot de Dubois Raymond étant à la graduation 10; l'excitation du pneumogastrique provoque un abaissement de la tension artérielle correspondant à environ 4 centimètres de mercure, en même temps qu'un léger ralentissement des pulsations cardiaques qui se font à la vitesse d'environ deux battements par seconde.

Lorsque l'animal a reçu 3 grammes (C) de norvasénobenzol, le chariot étant à la graduation 0, l'excitation du pneumogastrique ne provoque plus d'abaissement de la tension artérielle, un léger ralentissement du cœur persiste cependant.

Il y a donc une diminution considérable de l'excitabilité du pneumogastrique qui même avec une excitation forte n'arrête plus le cœur et n'agit plus à ce moment sur la tension artérielle.



COURBE n° 3

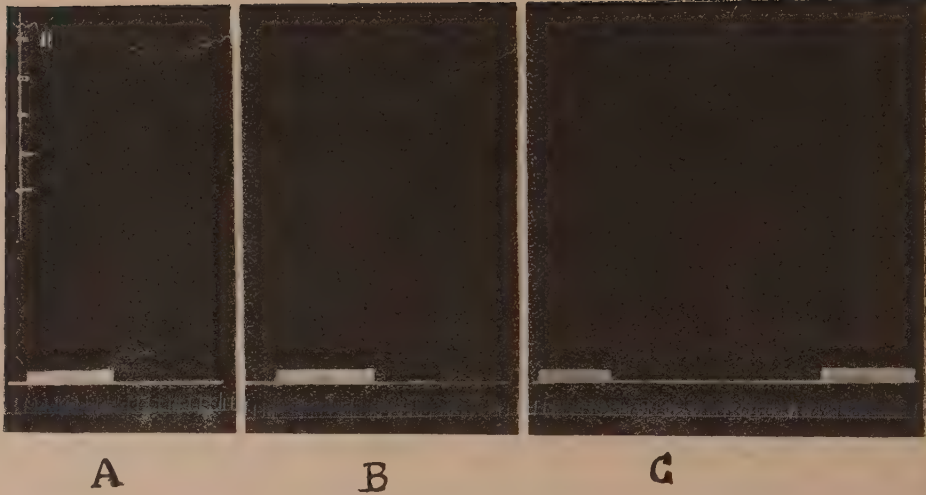
Modification de l'excitabilité du pneumogastrique au courant faradique sous l'influence du novarsénobenzol.

A, excitation du pneumogastrique. Bobine à 10 centimètres avant toute injection.

B, injection de novarsénobenzol, 0, gr. 25.

C, après injection de 3 grammes de novarsénobenzol, excitation du pneumogastrique. Bobine à 0.

D, injection de novarsénobenzol 0, gr. 25.



COURBE n° 4

Modification de l'excitabilité du pneumogastrique au courant faradique sous l'influence du novarsénobenzol.

A, excitation du pneumogastrique avant toute injection. Chariot au 0.

B, excitation du pneumogastrique après injection de 2 gr. 75 de novarsénobenzol.

C, excitation du pneumogastrique après injection de 2 gr. 85 de novarsénobenzol.

LE 20 FÉVRIER ON RÉPÈTE LA MÊME EXPÉRIENCE (Courben^o 4).

Lapin mâle 3 kilogrammes.

La pression artérielle est prise à la carotide gauche. Les injections sont faites dans la jugulaire droite.

Les excitations portent sur le pneumogastrique gauche.

Au début de l'expérience, avant toute injection.

L'excitation du pneumogastrique, la bobine étant à la graduation 0, provoque une baisse de tension de 3 centimètres. (A).

Lorsque l'animal a reçu 2 gr. 75 de novarsénobenzol l'excitabilité du pneumogastrique est conservée.

Après une crise nitritoïde brutale lorsque le lapin a reçu 2 gr. 85 de novarsénobenzol, le pneumogastrique est totalement paralysé (C).

On remarque que ce lapin a un pneumogastrique très peu excitable puisqu'il faut dès le début de l'expérience mettre le chariot au 0, pour obtenir une baisse sensible de la tension artérielle lors de l'excitation du pneumogastrique. Chez ce lapin, les injections de novarsénobenzol se traduisent par une augmentation de la tension artérielle au lieu de la baisse que l'on observe normalement.

Nous verrons ultérieurement l'intérêt de cette constatation et les déductions que l'on peut en tirer.

Ces expériences nous montrent la diminution de l'excitabilité du pneumogastrique. Mais ces modifications de l'excitabilité ne se font pas de la même façon que celles constatées sur le splanchnique. Alors que précédemment nous avons constaté une phase d'hyperexcitabilité suivie d'une phase d'hypoexcitabilité, on n'observe pas pour le pneumogastrique de phase d'hyperexcitabilité. La paralysie est progressive et n'est obtenue en général qu'avec des doses de novarsénobenzol considérables.

EXPÉRIENCE DU 19 DÉCEMBRE (Courbe n° 5).

Lapin mâle 2 kg. 600.

Injection jugulaire droite.

Pression carotide gauche.

Excitation splanchnique gauche.

Excitation pneumogastrique gauche.

Dans cette expérience nous avons excité alternativement le sympathique et le pneumogastrique.

Avant toute injection. La bobine étant à 5 centimètres.

L'excitation du splanchnique provoquait une ascension de la tension artérielle de 2 centimètres (A).

L'excitation du pneumogastrique provoquait une baisse de la tension de 4 centimètres (B).

A ce moment les injections de novarsénobenzol faites à la dose de 0gr.25 se traduisaient par une baisse de la tension artérielle d'environ trois centimètres.

Lorsque l'animal eut reçu 2 grammes de novarsénobenzol, le pneumogastrique était hypœxcitable.

Son excitation, la bobine étant à 5 centimètres, ne provoquait plus qu'un léger ralentissement cardiaque (D).

Le sympathique était hyperexcitable.

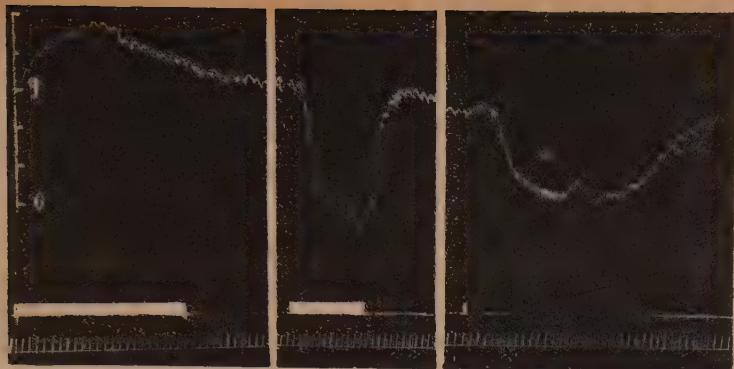
La même excitation (E) provoquait une ascension de la tension artérielle de 4 centimètres.

Les injections de novarsénobenzol se traduisaient à ce moment par une augmentation de la tension artérielle.

Lorsque l'animal reçut 2 gr. 50 de novarsénobenzol, le sympathique était paralysé (G). Les injections de novarsénobenzol (H) n'avaient plus d'action sur la tension artérielle.

Cette expérience résumait les précédentes faites sur le sympathique et le pneumogastrique.

Nous verrons ultérieurement l'intérêt de ces constatations dans l'essai d'interprétation des crises nitroïdes.



A

B

C

COURBE N° 3

1° avant toute injection.

A, excitation du splanchnique. Bobine à 5 centimètres.

B, excitation du pneumogastrique. Bobine à 5 centimètres.

C, injection de 25 centigrammes de novarsenobenzol.



D

E

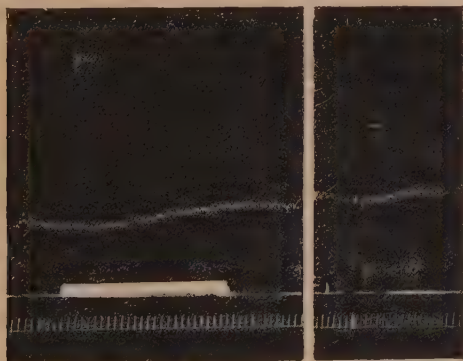
F

2° après injection de 1 gr. 50 de novarsenobenzol.

D, excitation du X. Bobine à 5, il persiste un léger ralentissement du cœur.

E, excitation du splanchnique. Bobine à 5, hyperexcitabilité manifeste.

F, injection de novarsenobenzol 25 centigrammes.



G

H

3° après injection de 2 gr. 50.

G, excitation du splanchnique.

H, injection de 25 centigrammes de novarsenobenzol.

CHAPITRE III

ACTION DU NOVARSÉNOBENZOL SUR L'EXCITABILITÉ DU DÉPRESSEUR DU LAPIN

Nous avons étudié l'action du novarsénobenzol sur le nerf dépresseur du lapin ; nous avons constaté en employant la même méthode que celle employée pour le pneumogastrique et le splanchnique, qu'à la suite d'une forte dose de novarsénobenzol l'excitabilité du dépresseur était diminuée.

Technique. — L'animal étant en décubitus dorsal, la tête en extension ; après avoir incisé la peau sur la ligne médiane, on dissèque dans l'espace situé entre le sterno-cléido-mastoïdien et le sterno cleido hyoïdien. On isole le paquet vasculo-nerveux du cou suivant la technique de De Cyon, on isole avec soin le pneumogastrique. En le soulevant on attire une membrane de tissu cellulaire dans laquelle on aperçoit par transparence le sympathique cervical et le dépresseur. Classiquement, le dépresseur est le plus grêle et le plus interne des deux nerfs ; il naît de deux racines ; l'une provenant du nerf laryngé, l'autre du tronc du pneumogastrique ; on le lie et on le sectionne le plus bas

possible; et l'on excite son bout céphalique. La carotide est ensuite mise en communication avec un manomètre à mercure, qui enregistre les modifications de la pression artérielle. A chaque excitation du dépresseur correspond un abaissement de la tension artérielle.

EXPÉRIENCE DU 9 JANVIER (Courbe n° 6).

Lapin mâle 2 kg. 400.

Pression carotide gauche.

Injection jugulaire droite.

Excitation du bout céphalique du dépresseur gauche.

Le lapin étant préparé comme nous venons de l'indiquer, nous avons excité le dépresseur à l'aide d'un chariot de Dubois Raymond.

Placé à la graduation 10, la chute de la tension artérielle était d'environ 4 centimètres de mercure (A).

Lorsque le lapin avait reçu 0gr. 90 de novarsénobenzol, pour une même excitation, la chute de la tension artérielle n'était plus que de 2 centimètres.

Quand le lapin avait reçu 2gr50 de novarsénobenzol, une même excitation n'avait plus d'effet sur la tension artérielle.

Une excitation à 5 centimètres ne provoquait qu'une baisse de tension de 1 centimètre de mercure (B).

Une excitation à 0 provoquait encore un abaissement de la tension artérielle de 2 centimètres de mercure (C).

EXPÉRIENCE DU 20 JANVIER (Courbe 7).

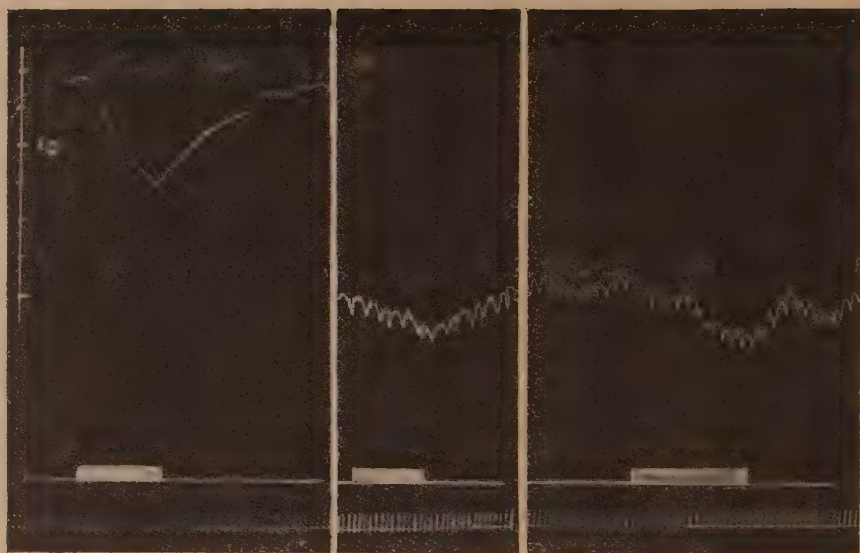
Lapin mâle 2 kg. 800.

Pression carotide droite.

Injection jugulaire gauche.

Excitation du dépresseur droit.

Au début de l'expérience, la bobine étant à 10 centi-



A

B

C

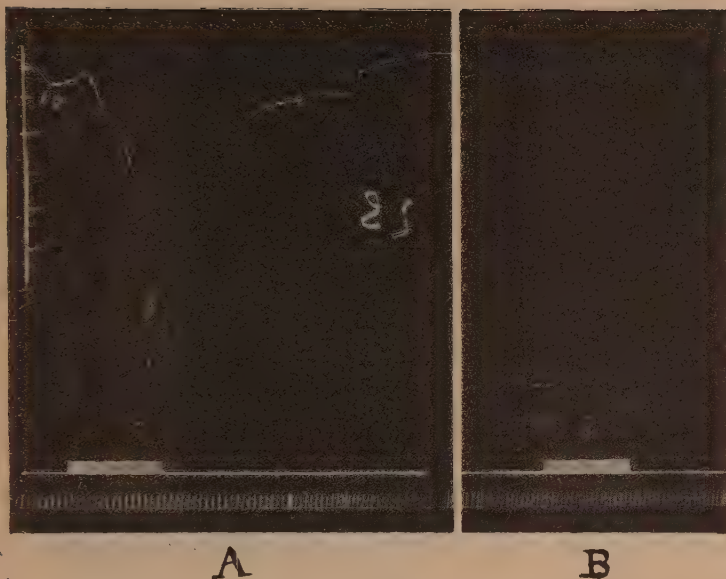
COURBE n° 6

Excitabilité du dépresseur au cours de l'intoxication novarsenobenzolique.

A, excitation avant toute injection. Chariot à 10 centimètres.

B, Après injection de 2 gr. 50 excitation. Le chariot à 5 centimètres.

C, excitation le chariot à 0.



COURBE n° 7

L'excitabilité du dépresseur. Au cours de l'intoxication par le novarsenobenzol.

A, excitation du dépresseur avant toute injection.

B, même excitation après une crise nitritoïde. L'animal avait reçu 2 gr. 75 de novarsenobenzol.

mètres, l'excitation du dépresseur provoquait un abaissement de la tension artérielle de 5 centimètres de mercure (A).

Lorsque le lapin eu reçu 1 gr. 25 de novarsénobenzol l'abaissement de la tension artérielle était sensiblement la même.

Le lapin reçut alors, par doses fractionnées de 0 gr. 25, un total de 2 gr. 75 de novarsénobenzol. Sa tension artérielle était restée sensiblement la même qu'au début de l'expérience; brusquement, en l'espace de quelques secondes la tension artérielle s'effondra de 11 centimètres de mercure à 3 centimètres. À ce moment (B), le dépresseur était à peu près inexcitable, même en poussant la bobine d'induction à fond.

EXPÉRIENCE DU 17 FÉVRIER (Courbe n° 8.)

Lapin mâle 2 kg. 400,

Pression carotide gauche.

Injection jugulaire droite.

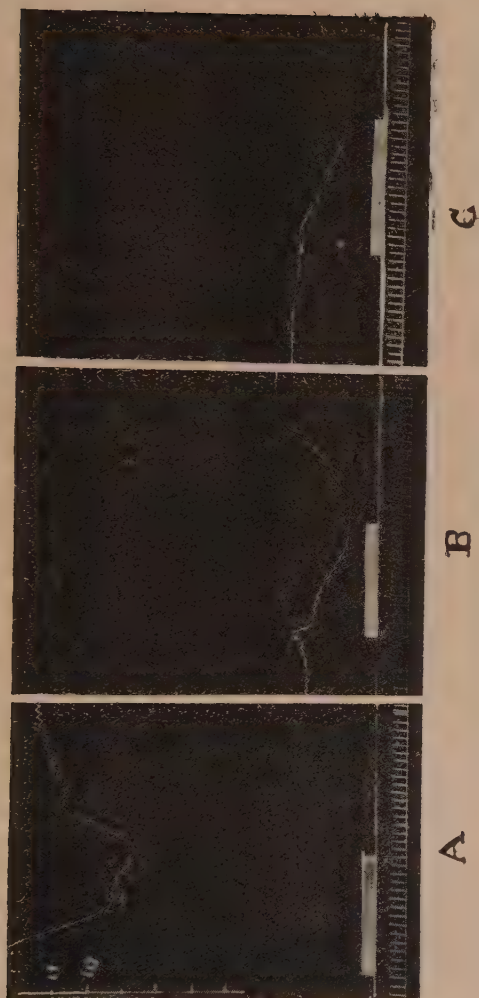
Excitation du dépresseur gauche.

La bobine étant à 5 centimètres, une excitation avant toute injection provoquait un abaissement de la tension artérielle de 4 centimètres (A).

Lorsque le lapin eut reçu 2 gr. 50 de novarsénobenzol l'abaissement n'était plus que de 2 centimètres (B).

Quand le lapin eut reçu 3 grammes, la bobine étant au 0, l'excitation ne provoquait plus qu'un abaissement de 1 centimètre (C).

Il semble donc, que, comme celle des autres nerfs déjà envisagés, l'excitabilité du dépresseur est diminuée par des injections de novarsénobenzol à hautes doses, et que les modifications de son exci-



COURBE n° 8

Excitabilité du dépresseur au cours de l'intoxication novarsénobenzolique.

A, excitation avant toute injection.

B, même excitation après injection de 2 gr. 50 de novarsénobenzol.

C, excitation maxima après injection de 3 grammes de novarsénobenzol.

tabilité peuvent se faire comme pour les autres nerfs : soit progressivement comme dans les courbes du 9 janvier et du 17 février, soit brusquement comme dans la courbe du 20 janvier.

Toutefois comme pour le pneumogastrique on n'observe pas de phase d'hyperexcitabilité et l'intoxication ne se fait qu'à la suite d'une dose de novarsénobenzol de l'ordre de 2 à 3 grammes.

CHAPITRE IV

ACTION DU NOVARSÉNOBENZOL SUR L'EXCITABILITÉ DU SYSTÈME IRIDO-DILATATEUR

Nous avons montré précédemment l'action du novarsénobenzol sur le splanchnique, l'action sur le sympathique cervical devait être sensiblement la même ; nous avons tenu à nous en assurer et pour cela nous avons procédé à des excitations du sympathique cervical avant et après injections de novarsénobenzol en nous basant sur le diamètre de la pupille comme test d'appréciation. Là encore, il nous a fallu injecter des doses de 2 à 3 grammes de novarsénobenzol pour obtenir des résultats démonstratifs.

Le sympathique étant soigneusement isolé, nous avons procédé à une excitation avant toute injection de novarsénobenzol.

EXPÉRIENCE DU 20 JANVIER

Lapin mâle 2 kg. 600.

Excitation du sympathique droit.

1^o *Au repos*, le diamètre de la pupille était de 5 millimètres, le diamètre devient de 8 millimètres après excitation, la bobine étant au 0.

2° *Après avoir reçu 2 gr. 75 de Novarsénobenzol*, le sympathique devient hyperexcitable.

Au repos, le diamètre de la pupille était de 5 millimètres.

Après excitation, le diamètre devient de 10 millimètres.

3° *Après avoir injecté 2 gr. 85 de novarsénobenzol* le sympathique devient hypoexcitable.

Au repos, le diamètre était de 2 millimètres.

Après excitation, de 3 millimètres.

A ce moment, l'animal venait de présenter une violente crise, sa tension artérielle était brusquement tombée de 10 centimètres de mercure à 4 centimètres. La pupille était en myosis très prononcé.

Les deux phases d'hyper et d'hypoexcitabilité constatées sur le splanchnique se retrouvent donc sur le sympathique cervical. Nous aurons l'occasion de répéter cette expérience à propos des mesures de chronaxie.

CHAPITRE V

ACTION DU NOVARSENOENZOL SUR LES ACCÉLÉRATEURS CARDIAQUES

Nous avons recherché l'influence de l'intoxication arsénobenzolique sur l'excitabilité des filets accélérateurs cardiaques contenus dans le sympathique.

Le chien est anesthésié au chloralose et placé en décubitus latéral. On incise le long du bord externe de l'omoplate jusqu'à la pointe de cet os, on dissèque entre le grand dorsal et le sous-épineux. En écartant l'omoplate et le grand dorsal on aperçoit l'insertion costale du petit pectoral dont les fibres sont verticales ; on repère alors facilement du doigt les deux premières côtes et le premier espace, on libère à la sonde le bord postérieur du petit pectoral et l'on nettoie le premier espace en arrière du petit pectoral : on arrache pour cela les intercostaux externes et internes, en ayant soin de ne pas enfoncer les instruments pour ne pas léser la plèvre. On distingue alors dans l'espace un gros nerf qui suit le bord inférieur de la première côte, branche du plexus brachial. On cherche dans l'angle du bord supérieur de la

deuxième côte et de la colonne vertébrale le ganglion étoilé en travaillant de préférence vers la colonne vertébrale. Quand le ganglion est suffisamment nettoyé on passe un fil sous lui, on soulève ce ganglion, on aperçoit alors une branche anastomotique avec le plexus brachial, et deux branches de l'anneau de Vieussens sous lesquels on passera l'excitateur.

EXPÉRIENCE DU 6 AVRIL

Chien mâle, 20 kilogrammes.

Excitation des filets accélérateurs droits.

Pression prise à la carotide droite.

Les excitations ont été faites pendant 10 secondes chacune, à l'aide d'un chariot de Dubois Raymond, les mouvements du cœur étaient enregistrés à l'aide d'un manomètre à mercure relié à la carotide. Le chariot de Dubois Raymond étant placé :

à la *division 10*, la fréquence des battements du cœur passe de 120 à 220.

à la *division 15*, l'excitation est à son seuil, une légère accélération persiste encore ;

à la *division 20* l'accélération n'est plus sensible.

Les injections de novarsénobenzol ont été pratiquées par doses de 50 centigrammes dans la saphène jusqu'à 4 gr. 50. Une excitation pendant 10 secondes à la division 10 accélérerait encore très nettement le cœur dont le rythme a passé de 120 à 180.

Les injections sont continuées jusqu'à 7 gr. 50 : à ce moment une excitation de 10 secondes, le chariot étant à 10 produit encore une légère accélération les battements passent de 120 à 140. A 15 centimètres, il n'y a plus de modification du rythme cardiaque.

L'excitabilité est donc diminuée, on retrouve ici le même phénomène constaté précédemment sur le pneumogastrique et le dépresseur. Il ne semble pas y avoir ici de phase d'hyperexcitabilité.

CHAPITRE VI

ACTION DU NOVARSENOENZOL SUR LA CORDE DU TYMPAN

Nous avons étudié d'autre part, l'excitabilité de la corde du tympan au cours de l'intoxication arsénobenzolique. Nous nous sommes basés pour l'étudier sur la sécrétion salivaire recueillie par fistule du canal de Wharton.

Pour cela, le chien étant anesthésié au chloralose, on fait une incision de 4 à 5 centimètres parallèlement au bord interne du maxillaire inférieur ; on met à nu le digastrique en dehors, le milohyoïdien en dedans, on sectionne le milohyoïdien sur sonde cannelée. On aperçoit alors le gros nerf hypoglosse cheminant au fond de la gouttière sous-maxillaire. Le lingual qui décrit une crosse le long de la paroi externe. Dans cette crosse passent deux canaux excréteurs, le canal de Wharton et le canal de la sublinguale cheminant parallèlement à l'incision. On isole alors le canal de Wharton, le plus gros et le plus externe des deux, et après l'avoir soigneusement nettoyé, on le lie le plus loin possible dans sa portion

périphérique. Le canal est distendu par la salive, et l'on peut à l'aide d'une légère incision en V y introduire une sonde. On cherche ensuite la corde du tympan en suivant la branche postérieure du lingual très en profondeur, une branche à direction postérieure ne tarde pas à s'en dégager, c'est la corde du tympan.

Nous avons pratiqué l'excitation de la corde du tympan, avant et après l'injection de novarsénobenzol. L'expérience a été faite sur un chien de 20 kilogs, l'excitation a été faite pendant dix secondes à l'aide d'un chariot de Dubois Raymond.

Avant toute injection, le chariot étant à la division 15, l'excitation provoquait l'écoulement de 17 gouttes de salive.

A la division 20 l'écoulement n'était plus que de 8 gouttes.

A la division 25 l'écoulement n'était plus que de 1 goutte.

L'animal a reçu alors des injections intraveineuses de 50 centigrammes de novarsénobenzol dans la saphène.

Les injections ont été faites jusqu'à un total de 7 gr. 50.

A ce moment l'excitation pendant 10 secondes à 10 centimètres ne provoquait plus que l'écoulement de 12 gouttes de salive.

A 15 centimètres que 5 gouttes

Et à 20 centimètres que 1 goutte.

L'action du novarsénobenzol sur la corde du tympan, nous semble donc manifeste.

En résumé, le novarsénobenzol agit sur tous les nerfs de la vie organique que nous avons expérimentés.

Nous avons passé en revue :

Le splanchnique.

Le pneumogastrique.

Le dépresseur.

Le sympathique cervical.

Les accélérateurs du cœur.

La corde du tympan.

Pour le splanchnique et le sympathique cervical, nous avons constaté que les injections de novarsénobenzol amenaient une phase d'hyperexcitabilité suivie d'une phase de paralysie.

Pour le pneumogastrique, le dépresseur, les accélérateurs cardiaques, la corde du tympan, nous avons constaté une diminution progressive de cette excitabilité. Nous verrons dans le chapitre suivant, l'explication de ces phénomènes.

CHAPITRE VII

ACTION DU NOVARSÉNOBENZOL SUR LA CHRONAXIE DES NERFS DE LA VIE ORGANIQUE

Nous avons étudié jusqu'ici l'action du novarsénobenzol sur le sympathique cervical.

Le splachnique.

Le pneumogastrique.

Le dépresseur.

La corde du tympan.

Les accélérateurs cardiaques.

Il nous reste à préciser la nature intime de cette action, le novarsénobenzol agit-il sur ces nerfs eux-mêmes, ou agit-il sur les muscles lisses commandés par eux.

Nous avons vu qu'il modifiait l'excitabilité de ces nerfs aux courants induits, mais cette méthode ne peut nous donner de renseignements quant à l'action élective du novarsénobenzol sur ces nerfs ou sur les organes auxquels ils se rendent.

Pour compléter nos recherches, il nous fallait donc nous adresser à une méthode capable de dissocier le

système neuromusculaire. Seule la mesure de la chronaxie de ces différents nerfs pouvait nous permettre de trancher cette question. Nous avons pu ainsi déterminer avec précision de quelle façon agissait le novarsénobenzol et mesurer plus exactement son action.

Nous ne nous attarderons pas à exposer des généralités sur la chronaxie qui est à l'heure actuelle une notion connue de tout le monde, et d'une technique relativement facile.

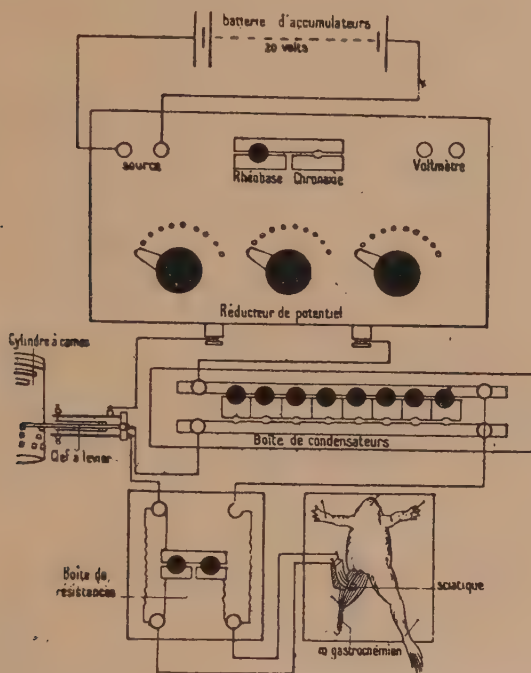
Mais si la chronaxie des muscles striés est une recherche courante, la chronaxie des muscles lisses présente certaines difficultés de technique et d'interprétation. Nous nous permettrons donc de résumer ici la méthode que nous avons employée, en nous basant sur les travaux faits dans le laboratoire de M. le Professeur Lapique.

Nous avons en effet, à étudier la chronaxie de nerfs itératifs, c'est-à-dire ne répondant qu'à des excitations par sommation.

Technique. — Nous avons employé pour cette mesure, le montage classique composé d'une batterie d'accus de 20 volts, d'un réducteur de potentiel et d'une série de condensateurs.

Nous avons intercalé dans le circuit un rupteur de courant actionné par un cylindre à cames; celui-ci mû par un moteur à vitesse constante nous fournissait des excitations pouvant varier de 1 à 24 excitations par secondes.

Le montage était fait comme ci-dessous, de façon que le nerf shunté à 10.000 ohms ne reçoive que les courants de décharge.



Nous avons ainsi étudié la chronaxie du sympathique et du pneumogastrique, avant et après injection de novarsénobenzol.

Chaque mesure devait comprendre trois séries de recherches.

1^o Détermination de la chronaxie du nerf. — Pour

cela, les excitations se faisant à un rythme arbitraire (24 excitations par seconde), nous avons recherché la rhéobase par la méthode classique :

On évalue pour une capacité maxima (2 microfarads) quel est le plus petit voltage qui provoque l'excitation minima.

La chronaxie est ensuite facile à calculer (nous l'exprimons en capacité chronaxique en prenant pour unité les microfarads), le rythme des excitations restant le même que précédemment, on double le voltage rhéobasique : la capacité chronaxique est la plus petite capacité qui produise encore l'excitation minima.

Nos mesures ont toutes été répétées plusieurs fois, et les chiffres donnés sont une moyenne des différents résultats trouvés, car il intervient dans ces mesures un facteur personnel important, du fait de la difficulté d'apprécier ces excitations.

2^o *Loi du rythme.* — Dans une deuxième série de recherches, la capacité restant constante (capacité chronaxique) on fait varier la fréquence des excitations jusqu'à ce que son augmentation soit sans influence sur le voltage liminaire.

C'est-à-dire qu'au delà d'une certaine fréquence, on remarque que son augmentation est sans influence sur le voltage nécessaire pour obtenir l'excitation, cette fréquence limite nous fournit l'intervalle liminaire qui est l'inverse de la fréquence limite.

3. *Calcul des nombres.* — Enfin capacité et inter-

valle restant fixés (capacité chronaxique et intervalle liminaire) on cherche le voltage fixe au-dessous duquel on ne peut descendre quelque soit le nombre d'excitations employées.

Le plus petit nombre d'excitations provoquant une réponse à ce voltage détermine le nombre liminaire.

Il suffit de diviser le nombre liminaire par la fréquence liminaire pour obtenir le temps de sommation ; nous sommes donc en possession de deux éléments : chronaxie du nerf et temps de sommation. Nous savons que « la chronaxie caractérise les fibres nerveuses et les lois de sommations l'appareil auquel aboutissent ses fibres » (Lapicque). Nous serons donc renseignés par cette triple série de recherches sur les modifications apportées au nerf et celles apportées à l'appareil qu'il commande.

Suivant cette technique nous avons étudié l'état du système irrido-dilatateur et du système vagal avant et après injection de novarsénobenzol.

Notre choix a porté sur ces systèmes par suite de la facilité relative d'apprécier la modification de leur excitabilité.

Nous avons constaté que des injections intraveineuses de novarsénobenzol provoquaient :

Pour le sympathique cervical une diminution de la chronaxie et un allongement du temps de sommation.

Pour le pneumogastrique une augmentation de la chronaxie.

CHRONAXIE DU SYSTÈME IRRIDO-DILATATEUR

Nous avons procédé à l'étude de la chronaxie du sympathique cervical en prenant comme test d'appréciation la dilatation de la pupille.

Technique. — Le sympathique était dénudé comme nous l'avons vu précédemment.

La pression artérielle prise à la carotide.

La jugulaire préparée pour les injections.

L'œil est préparé de façon que la pupille soit éclairée obliquement pour éviter les faux jours, et que la pupille ne soit pas contractée.

Le bout céphalique du sympathique est alors disposé sur l'électrode impolarisable de Lapique. Les contacts sont assurés par une bouillie de kaolin.

EXPÉRIENCE DU 14 AVRIL 1932

Lapin mâle 2 kg. 500 endormi à l'uréthane.

Pression carotide gauche.

Injection jugulaire droite.

Excitation du sympathique gauche.

La fréquence initiale étant de 24,

à 4 h. 25 la rhéobase était de 3, 7.

La capacité chronaxique de 0 mf. 4.

CALCUL DES INTERVALLES. — la capacité restant fixe 0,4,

Pour 24 excitations par seconde le voltage liminaire était 10 V.

16	—	—	—	10 V.
12	—	—	—	10 V.
8	—	—	—	12 V.
6	—	—	—	12 V.

L'intervalle liminaire était donc, $\frac{1}{12}$ de seconde.

CALCUL DES NOMBRES. — Nous avons vérifié la chronaxie.

A 5 heures une 2^e mesure de la chronaxie nous donnait

Fréquence	24
Rhéobase	4 V.
Capacité chronaxique	0,37

La capacité étant de 0, mf 37, la fréquence de 12.

Pour 48 excitations le voltage liminaire était 14 V.

36	—	—	14 V.
24	—	—	16 V.
12	—	—	20 V.

Le nombre d'excitations liminaires est donc de 36.

Le temps de sommation était donc de $\frac{36}{12} = 3$ sec.

A 5 h. 15 nous avons injecté à ce lapin 1 gr. 25 de novarsénobenzol.

La rhéobase était 7 v. 5.

La capacité chronaxique de 0,15.

CALCUL DES INTERVALLES (capacité 0,15).

Pour 24 excitations par seconde voltage liminaire 13 V.

16	—	—	13 V.
12	—	—	16 V.
8	—	—	20 V.

Fréquence liminaire : 16.

CALCUL DES NOMBRES (capacité 0,15 ; fréquence 16).

Pour 90 excitations voltage liminaire 16 V.

64	—	—	16 V.
48	—	—	18 V.
32	—	—	21 V.

Nombre liminaire 64.

Temps de sommation $\frac{64}{16} = 4$ secondes.

A 6 heures le lapin reçoit les injections de novarsénobenzol jusqu'à un total de 2 gr. 50, rhéobase 10 v., chronaxie 0,1.

La pupille est en myosis complet. Se dilate très difficilement.

Le temps de sommation avec

Fréquence initiale	24
Capacité	0,1
Voltage	20 Volts

est d'environ 6 secondes.

La chronaxie du nerf était donc tombée de 0,4 à 0,1.

Le temps de sommation de 3 à 6 secondes.

EXPÉRIENCE DU 19 AVRIL

Lapin mâle 2 kg, 700 endormi à l'uréthane.

Pression carotide gauche.

Injection jugulaire droite

Excitation du sympathique gauche.

Fréquence initiale	24
A 4 h. 10 Rhéobase	4v.5
Capacité chronaxique	0.mf,25

CALCUL DES INTERVALLES. — La capacité restant fixe à 0 mf. 25.

Pour 24 excitations par seconde	voltage	liminaire	7 V.
16	—	—	7 V.
12	—	—	7 V.
8	—	—	9 V.
6	—	—	12 V.

L'intervalle liminaire était donc de $\frac{1}{12}$ de seconde.

CALCUL DES NOMBRES. — La capacité étant de 0,25, la fréquence de 12.

Pour 72 excitations le voltage	liminaire	était de	12 V.
60	—	—	12 V.
48	—	—	12 V.
36	—	—	14 V.
24	—	—	18 V.

Le nombre liminaire était donc : 48.

Le temps de sommation était, par suite, de $\frac{48}{12} = 4$ secondes.

A 5 h. 20, le lapin reçut 0,50 de novarsénobenzol.

La fréquence était de 24.

La rhéobase était de 6 volts.

La chronaxie en capacité de 1 mf. 6.

Enfin à 5 h. 30, le lapin reçut une deuxième dose de 0 gr. 50 de novarsénobenzol. Soit 1 gramme au total.

La fréquence était de 24.

La rhéobase était de 8 V.

La capacité chronaxique 0 mf. 09.

CALCUL DES INTERVALLES. — La capacité étant de 0,09 :

Pour 24 excitations par seconde le voltage liminaire était 14 V.				
16	—	—	—	14 V.
12	—	—	—	16 V.
8	—	—	—	20 V.

L'intervalle liminaire était donc : 16.

Calcul des nombres. — La capacité étant de 0,09, la fréquence de 16 :

Pour 8 sec. d'excitations	voltage	liminaire	14 V.
6	—	—	14 V.
44	—	—	18 V.
3	—	—	20 V.

Le temps de sommation était donc environ de 6 sec. Comme dans l'expérience précédente, on retrouve un abaissement de la chronaxie qui, de 0 mf. 25, au début, tombe à 0 mf. 16 après 50 centigrammes de novarsénobenzol et à 0 mf. 09 après 1 gramme de novarsénobenzol.

Le temps de sommation était passé de 4 secondes au début de l'expérience à 6 secondes, lorsque le lapin avait reçu 1 gramme de novarsénobenzol.

L'abaissement de la chronaxie constaté est en faveur d'une hyperexcitabilité du sympathique et bien qu'il soit impropre de parler ici d'hétérochronisme entre un nerf ayant une chronaxie de l'ordre d'un millième de seconde et un muscle ayant un temps de sommation de l'ordre de plusieurs secondes, il semble toutefois que l'on puisse concevoir une rupture de l'harmonie existant entre le nerf et le muscle :

L'un ayant sa chronaxie qui décroît ;

L'autre son temps de sommation qui s'augmente ;

Expliquant peut-être la phase d'hypoexcitabilité et de paralysie que nous avons observé.

CHRONAXIE DU PNEUMOGASTRIQUE

Nous avons d'autre part, recherché l'influence de l'intoxication arsénobenzolique sur la chronaxie du pneumogastrique.

Pour réaliser cette expérience, nous nous sommes servis du même dispositif que précédemment.

Les excitations étaient portées sur le pneumogastrique dénudé au cou avec l'électrode impolarisable de Lapicque:

La tension artérielle carotidienne était enregistrée avec un kymographe. Nous avons pu ainsi constater que l'intoxication arsénobenzolique ne provoquait pas de modification de la chronaxie du pneumogastrique, à moins d'injecter à l'animal des doses de novarsénobenzol considérables de l'ordre de 2 à 3 grammes.

A cette dose on constate une légère augmentation de la chronaxie.

Voici les résultats de nos expériences :

EXPÉRIENCE DU 26 AVRIL.

Lapin mâle, 3 kilogrammes.

Pression prise à la carotide gauche.

Injection dans la jugulaire droite.

Excitation du pneumogastrique gauche.

La fréquence des excitations au cours de l'expérience était de 24 excitations par seconde.

A 4 h. 20, rhéobase, 8 volts.

Capacité chronaxique en microfarads, 0,015.

A 4 h. 30, injection de 40 centigrammes de novarsénobenzol.

Rhéobase, 8 volts.

Capacité chronaxique, 0,015 microfarads.

A 4 h. 40, injection de 40 centigrammes de novarsénobenzol.

Rhéobase, 9 volts.

Capacité chronaxique, 0,015 microfarads.

A 5 heures, injection de 70 centigrammes de novarsénobenzol, au total 1 gr. 50.

Rhéobase, 9 volts.

Capacité chronaxique, 0,015 microfarads.

A 5 h. 15, injection de 1 gramme de novarsénobenzol, au total 2 gr. 50.

Rhéobase, 10 volts.

Chronaxie, 0,03 microfarads.

On voit que la chronaxie du pneumogastrique n'est modifiée par les injections de novarsénobenzol que pour de fortes doses. Contrairement à ce que l'on observe pour le sympathique, de petites doses de novarsénobenzol ne provoquent aucune modification de la chronaxie du pneumogastrique.

Ces quelques expériences sur la chronaxie du sympathique et du pneumogastrique ne viennent que confirmer les résultats antérieurs.

Les fibres nerveuses du sympathique semblent donc être progressivement rendues hyperexcitables

par les injections du novarsénobenzol. Ces injections faites à très fortes doses agissent sur l'appareil qu'elles commandent pour produire une diminution de l'excitabilité du système sympathique.

Les fibres nerveuses du pneumogastrique au contraire ne semblent pas être sensibilisées par les injections de novarsénobenzol si ce n'est à des doses très élevées ce qui ne présente pas d'intérêt pratique.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAI D'INTERPRÉTATION DE LA CRISE NITRITOÏDE

CHAPITRE PREMIER

MÉCANISME DE LA CRISE NITRITOÏDE ESSAI D'INTERPRÉTATION

De ces multiples faits, peut-on tirer une explication capable d'éclairer le mécanisme de la crise nitritoïde ?

Il est évidemment délicat de vouloir comparer les manifestations survenant chez le lapin, aux manifestations de crise nitritoïde observées en clinique.

Doit-on baptiser de crise nitritoïde tout abaissement passager constaté dans la tension artérielle, tels qu'on les observe dans les courbes nos 3 et 5, ou doit-on assimiler à la crise nitritoïde les abaissements durables, mais brutaux de la tension artérielle (courbes n° 4, n° 7).

La crise nitritoïde observée en clinique est excessi-

vement variable allant depuis les crises les plus frustes ; simple toux ou vomissements, jusqu'aux crises syncopales.

Classiquement, la crise nitritoïde se présente en clinique sous deux formes :

Dans une première forme, il s'agit de vasodilatation périphérique : Rougeur du visage, langue tuméfiée, yeux injectés.

S'accompagnant de vomissements, d'écoulement de salive parfois sanguinolente, le pouls est petit, rapide à 120, 150.

Parfois à cette phase succède une phase syncopale. Le malade est prostré, pâle. Le pouls est ralenti, devient de plus en plus petit. Sa tension artérielle s'abaisse. Le malade ne peut parler que d'une voix extrêmement faible. Souvent un état nauséeux, des douleurs abdominales aboutissant à une abondante évacuation diarrhéique accompagnent ce tableau.

D'autres fois le malade présente d'emblée le faciès des shokés de guerre (Milian). La figure est bouffie, pâle. La peau froide, des sueurs visqueuses couvrent le visage. Le malade présente une exsudation séreuse abondante.

Il est difficile de comparer ces crises en grande partie faites de phénomènes subjectifs aux crises survenant chez l'animal, chez qui seuls les phénomènes objectifs peuvent être notés.

Toutefois nous avons constaté chez le chien et chez le lapin des crises très semblables.

Brutalement, à la suite d'une injection de 0 gr. 20

à 0 gr. 30 de novarsénobenzol, l'animal s'agite, crie, présente une évacuation diarrhéique abondante, une salivation intense ; ou bien, l'animal, semble prostré, son cœur se ralentit, sa tension artérielle s'abaisse considérablement.

Nous avons pu observer toutes les formes de passage depuis le simple petit abaissement passager de la tension artérielle, lors de l'injection de novarsénobenzol, jusqu'à la grande crise avec ralentissement du cœur, abaissement durable de la tension moyenne, cris, convulsions et mort ; ces crises peuvent survenir après injection de 2 grammes de novarsénobenzol, d'autres fois, brutalement dès la première injection.

Deux de nos lapins, sur une quarantaine de lapins sur lesquels ont porté nos expériences, sont morts après avoir reçu des doses de 0 gr. 20 à 0 gr. 30, alors que beaucoup ont supporté plus de 2 grammes sans présenter aucun accident.

Il nous semble donc, que l'on puisse rapprocher ces crises survenant chez le lapin de la crise nitritoïde observée en clinique, et pour interpréter les réactions de l'animal, nous nous baserons sur le meilleur test que nous ayons à notre disposition ; les variations de la tension artérielle.

Jusqu'ici, nous avons observé l'action du novarsénobenzol injecté à dose massive chez l'animal, quant à son action sur les différents nerfs de la vie organique ; nous n'avons tenu aucun compte des mo-

difications passagères imprimées à la tension artérielle par les injections de novarsénobenzol.

Dans presque toutes nos courbes, on remarque que chaque injection de novarsénobenzol produit une chute de la tension artérielle momentanée avec ralentissement du cœur, absolument comparable à celle que l'on obtient en excitant le pneumogastrique ; ces abaissements de la tension artérielle sont en rapport direct avec l'excitabilité du pneumogastrique ; c'est-à-dire que lorsque le pneumogastrique est peu excitable, l'injection de novarsénobenzol ne produit qu'un faible abaissement de la tension artérielle. Au contraire, si le pneumogastrique est très excitable, la tension artérielle s'abaisse considérablement.

(Voir expériences du 7 janvier et 20 février.)

Nous avons déjà signalé à propos de notre expérience du 20 février, le rapport existant entre l'hypoexcitabilité du pneumogastrique et les modifications de la tension artérielle au cours des injections de novarsénobenzol. Chez cet animal, chaque injection de novarsénobenzol s'inscrivait par une ascension de la tension artérielle. Ce phénomène, nous le retrouverons sur chacune de nos courbes à la phase de paralysie du pneumogastrique. (Voir expériences du 19 décembre et du 7 janvier.)

Il y a donc vraisemblablement une relation entre cet abaissement de la tension artérielle et l'action du novarsénobenzol sur le pneumogastrique, puisque lors de la paralysie du pneumogastrique, les injec-

tions se traduisent non plus par une baisse de la tension artérielle mais par une ascension.

Dans l'expérience du 19 décembre nous voyons après paralysie du pneumogastrique, que les injections de novarsénobenzol s'inscrivent par une augmentation de la tension artérielle au moment où le splanchnique présente une phase d'hyperexcitabilité ; au contraire, l'injection de novarsénobenzol ne produit plus aucune modification de la tension artérielle lorsque le sympathique est paralysé. Il semble donc qu'il s'agisse bien à cette phase d'une action directe mais passagère sur le sympathique.

Peut-être l'action passagère sur le pneumogastrique jointe à l'action sur le sympathique pourrait elle expliquer les différentes formes cliniques de crises nitritoïdes, et par suite les multiples manifestations que l'on peut observer au cours des crises nitritoïdes du fait de l'excitation ou de la paralysie du sympathique associées à une excitation ou à une paralysie du vague. Autant de phénomènes que peut provoquer le novarsénobenzol et qui se traduisent cliniquement par les symptômes dont on connaît la multiplicité.

Certes les doses de novarsénobenzol que nous avons employées sont 10 à 15 fois plus fortes que celles couramment utilisées en clinique, mais un individu normal pourrait supporter des doses de novarsénobenzol beaucoup plus élevées que celles employées habituellement, ce qui empêche de faire en clinique, de plus fortes doses de novarsénobenzol, ce n'est pas tant la toxicité du produit que la sensibilité

de certains individus. Ces réactions, nous avons pu les observer chez des animaux qui sont morts après des injections de 0,20 à 0,30 de novarsénobenzol, alors qu'il nous fallait, pour observer les mêmes phénomènes chez d'autres animaux, employer des doses bien supérieures à la dose toxique classique qui est pour le lapin d'environ 0,30 par kilogramme.

Aussi, pour apporter plus de valeur à nos expériences, avons-nous essayé de sensibiliser le système vago-sympathique de nos animaux, ce qui nous a permis de travailler sur des doses correspondantes aux doses employées en clinique. C'est ce que nous allons traiter dans le chapitre suivant.

CHAPITRE II

ESSAI DE SENSIBILISATION PAR LES POISONS DU SYSTÈME VÉGÉTATIF

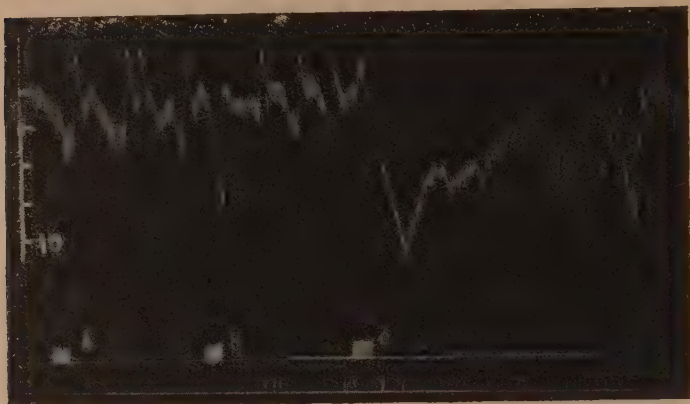
Chacun sait les différences de sensibilité des malades au novarsénobenzol ; nous avons retrouvé ces mêmes variations chez l'animal au cours de nos expériences.

Le 3 février 1932, lors d'une expérience sur un chien de 8 kilogrammes nous avons fait successivement trois injections de novarsénobenzol de 0 gr. 50 ; la pression était prise dans le carotide, les injections faites dans la saphène. Au moment de la première injection, on ne put constater aucune modification de la tension artérielle. A la seconde injection, il y eut une baisse légère et de courte durée de la tension artérielle. A la troisième injection, on put observer une crise qui dura environ une demi-minute. (courbe n° 9).

Il y avait probablement sensibilisation progressive du système vago-sympathique au novarsénobenzol. Ce fait est du reste bien connu en clinique ; les crises étant beaucoup plus fréquentes à la troisième ou quatrième injection qu'au début du traitement.

Cette sensibilisation peut être obtenue sur n'importe quel animal à condition de répéter les doses un assez grand nombre de fois.

Nous avons cherché, s'il serait possible d'obtenir cette sensibilisation au moyen d'une autre substance,



COURBE N° 9

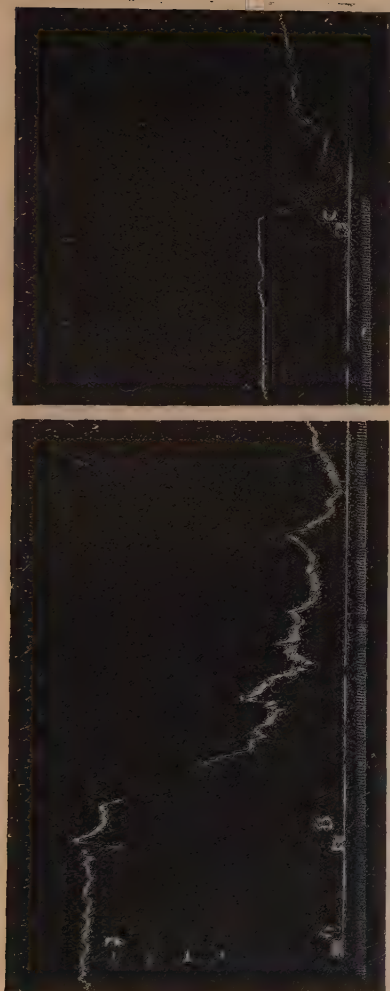
Sensibilisation au novarsénobenzol par des injections répétées.

A, B, C, injection de 0 gr. 50 de novarsénobenzol.

et pour cela nous avons passé en revue les divers médicaments vago-sympathiques :

- esérine ;
- pilocarpine ;
- atropine ;
- ergotamine ;
- yomhimbine.

Un seul nous a donné jusqu'ici des résultats constants : l'acétylcholine. Nous avons pu constater qu'à la suite d'une injection d'acétylcholine convenable-



COURBE n° 10

Sensibilisation par l'acétylcholine.

A, injection de novarsénobenzol, 0 gr. 05.

B, injection d'acétylcholine, 0 gr. 01

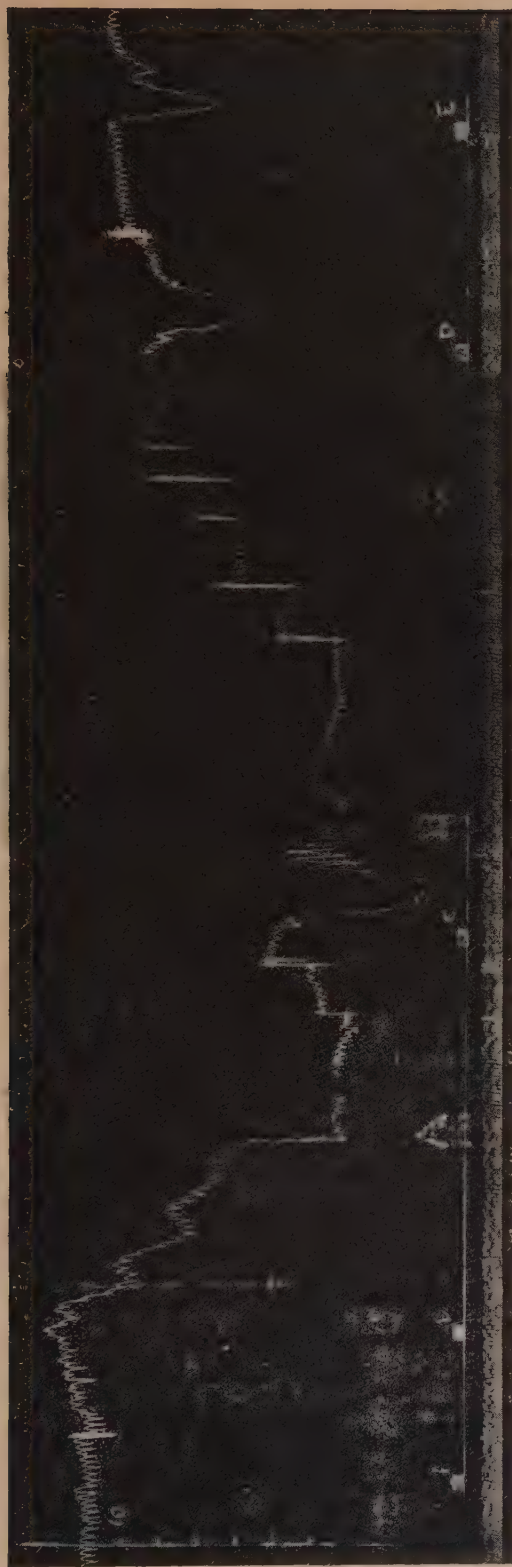
C, injection de novarsénobenzol, 0 gr. 05.

ment dosée et variable du reste suivant l'animal, une dose minime de novarsénobenzol qui n'avait auparavant aucune action sur la tension artérielle, déclenchait à la même dose des crises d'hypotension intenses avec ralentissement considérable du cœur.

Le 1^{er} décembre (Courbe 10) nous avons injecté à deux reprises 0 gr. 05 de novarsénobenzol à un lapin de 3 kilogrammes : ces injections n'ont eu aucune influence sur la tension artérielle. On lui injecte 0 gr. 01 d'acétylcholine sous-cutanée, ces injections étaient faites sous la peau de l'abdomen ; la tension s'abaisse alors de 8 centimètres à 1 cm. 5, puis remonte après une attente de quelques minutes à 3 centimètres. L'injection intraveineuse de 0 gr. 05 de novarsénobenzol 2 minutes après fait tomber la tension artérielle à 1 centimètre, le cœur se ralentit considérablement.

Il y avait donc manifestement une différence de sensibilité au novarsénobenzol avant et après l'injection d'acétylcholine. Mais, on pourrait dire que ces crises peuvent être dues à la perturbation du système artériel, l'injection étant faite dans le 2^e cas en pleine hypotension.

Le 5 décembre (Courbe 11), nous avons repris la même expérience : avant l'injection d'acétylcholine, 2 injections de 0 gr. 05 de novarsénobenzol ne donnèrent rien. Après injection de 0 gr. 01 d'acétylcholine, la crise au moment où la tension artérielle était descendue à 4 centimètres était des plus nettes. Nous avons laissé remonter la tension artérielle à la normale, pendant une demi-heure ; l'injection de 0 gr. 05 de novarsénobenzol déclenchait le même abaissement de la tension artérielle.



COURBE n° 11. — Sensibilisation par l'acétylcholine.

A, injection de novarsénobenzol, 0 gr. 05 ; B, injection d'acétylcholine, 0, 01 ; C, injection de novarsénobenzol, 0,05 ;

D, injection de novarsénobenzol, 0,05 ; E, injection de novarsénobenzol, 0,05.

Enfin le 6 février (Courbe 12), employant une dose d'acétylcholine sous-cutanée de 0 gr. 002, qui n'avait pas eu d'influence sur la tension artérielle, nous avons pu déclancher une crise d'hypotension intense, par une injection de 0 gr. 05



COURBE n° 12

Sensibilisation par l'acétylcholine.

A, injection de novarsénobenzol, 0,05.

B, injection d'acétylcholine 0,002.

C, injection de novarsénobenzol, 0,05.

de novarsénobenzol, alors que l'animal n'avait eu aucune crise au cours d'une première injection de novarsénobenzol faite avant l'injection d'acétylcholine.

Il semble donc, qu'il s'agisse bien ici d'une sensibilisation spéciale au novarsénobenzol provoquée par l'acétylcholine.

CONCLUSIONS

Sans écarter la possibilité de crises nitritoïdes dues à l'acidose sanguine ni la possibilité de troubles provoqués par des modifications colloïdales du serum sanguin, il nous semble cependant que ces faits n'expliquent pas le plus grand nombre de crises nitritoïdes.

Aussi nous sommes-nous attachés à démontrer la nature vago sympathique de ces crises,

les faits que nous apportons :

Intoxication du système végétatif par le novarsénobenzol à haute dose.

Sensibilisation progressive du sympathique démontrée par la chronaxie.

Sensibilisation des animaux par l'acétylcholine nous paraissent plaider pour l'origine vago-sympathique de ces crises.

Ces expériences viennent s'ajouter aux nombreux faits cliniques et physiologiques déjà en faveur d'un déséquilibre vago-sympathique provoqué par le novarsénobenzol.

Vu, le Doyen :
BALTHAZARD

Vu, le Président :
LÉON BINET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- AUER. — *A note on Salvarsan and acute Anaphylaxie (Journal exp. méd., 1926.*
- BEZANÇON. — 1929, *Recherche physiologique sur l'acétylcholine.*
- BUSACCA. — 1923, *Arch. di farmacol sperimentale.*
- CHAUCHARD. — *C. R. Soc. Biol, 1925. 26. 29.*
- DALE. — *Brit. med. journ., 1921.*
- DANITZ. — *Annales de l'institut Pasteur, 1917.*
— *C. R., 1919.*
- *Les causes des troubles observés après l'injection des produits du groupe de l'arsenobenzol et les crises anaphylactiques, (C. R.), 1916.*
- DARIER. — *A propos du Néosalvarsan (Annales de Derm), 1912.*
- DUPERÉ. — *Crise nitritoïde et érythrodermie chez un enfant de 9 ans après injection sous-cutanée d'arsenobenzène.*
- EHRLICH. — *Pro und Contra Salvarsan. (Wien, Med. Woch. 1911).*
- FEBIG. — *Paris, 1914, Toxicité du salvarsan.*
- FREDERICQ. — *Physiological Revues, 1928. La chronaxie.*
- GARNIER. — *Thèse Paris, 1929. Les érythèmes des arsénobenzols.*
- GLEYS. — *Bulletin de l'Acad. Méd., 24 mai 1927.*
- HERING. — *Munch. med. Woch.*
- HERSCHEIMER. — *Berl. Klin. Woch, 1920.*
- HOFFMANN. — *Spötexanthème nach Salvarsan (Deut. Med. Woch, 1911).*
- JANSELME et POMARET. — *Ann. de Méd., 1921.*
- KARSNER et HANZLICH. — *Journal Pharmacologie and experimental Thérapie, 1920.*
- KOLMER. — *Chemotherapy with special reference to the specific an general Treatment of Syphilis, 1926.*
- LAPICQUE. — *L'excitabilité en fonction du temps.*
- LAUGIER. — *(Thèse Paris). La chronaxie.*

- LAUNOY. — *C. R. Biol*, 1921.
- LUCK. — *Archive Dermatologie and Syphiligraphie*, 1921.
- LUMIÈRE. — *Le problème de l'anaphylaxie*, Paris, 1924.
- LUQUET. — *C. R. Biol*, 1922.
- MARCEON. — *Etude des variations leucocytaire et hématologiques au cours d'une érythrodermie* (*Revue Française de Derm. et syph.*, 1925).
- MAZOUÉ. — *Variation de l'excitabilité de la moelle épinière sous l'influence de certains agents physiques. Thèse Sciences*, 1930.
- MERKLEN ET PAUTRIER. — *Ictère, érythrodermie, Purpura géant* (*Soc. Dermat. Syph. Strasbourg*, 1925).
- MILBARDT. — *Muncher medizinische Woch*, 1930.
- MILIAN. — *La question des arsenobenzols* (*Paris médical*, 1919).
— *Classification des accidents des arsenobenzols* (*Paris médical*, 1924).
— *Syphilis réaction d'Herxheimer et Biotropisme* (*Paris, médical*, 1920).
— *Le biotropisme*. Paris, 1929, Baillière.
— 1921, *Annales des Maladies vénériennes*.
— 1913, *Bul. de la Soc. franç. de Dermatol. et de Syph.*
- MOUNEYRAT. — Paris, 1931, *Contribution au traitement de la Syphilis par le bismuth et l'arsenic*.
- OLIVIER. — *Journal of pharm. and experimental therapy*, 1922.
- POMARET. — *C. B. Biol*, 1921.
— Paris, 1920, *Thèse médecine. Considération biochimique sur les arsénotherapies de la Syphilis*.
— 1921, *Annales de médecine*.
- POMARET ET BLAMOUTIER. — *L'acidose au cours des érythrodermies* (*Bull. de soc. de Derm. et Syph.*, 1922).
- RAIZISS. — *Reactions following administration of arsphenamin*.
- RAVAUT. — *Phénomène d'intolérance rappelant le choc anaphylactique observé chez un malade ayant reçu 5 injections de novarsenobenzol* (*Gazette des Hôpitaux*, 1919).
- SKWIRSKI. — *Thèse*, Paris, 1931). *L'apoplexie séreuse*.
- SEZARY. — *Traitement arsено-bismuthique de la Syphilis* (*Pratique médicale franç.*, 1925).
— *Le Traitement de la Syphilis*. Paris 1930. Masson.

- SÉZARY et POMARET. — *Principe du Traitement arsено-bismuthique de la Syphilis* (*Progrès médical*, 1932).
- SMITH et JACKSON. — *Journ. of pharm. and exp. therap.*, 1918.
- STERN. — *Deutsch med. Woch.*, 1929.
- TZANCK. — *C. R. Biol.*, 1920.
- YOUNG. — *Bioch. journ.*, 1915.
- YAKIMOFF. — *De l'influence de l'arsénobenzol sur la formule leucocytaire du sang.*

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
HISTORIQUE	15

PREMIÈRE PARTIE

Modification de l'excitabilité des nerfs de la vie végétative dans l'intoxication par le novarsenobenzol.

CHAPITRE I. — Action du novarsnéobenzol sur l'excitabilité du splanchnique	23
CHAPITRE II. — Action du novarsénobenzol sur l'excitabilité du pneumogastrique	29
CHAPITRE III. — Action du novarsénobenzol sur l'excitabilité du depresseur du lapin	36
CHAPITRE IV. — Action du novarsénobenzol sur le système irido-dilatateur	43
CHAPITRE V. — Action du novarsénobenzol sur les accélé- rateurs cardiaques	45
CHAPITRE VI. — Action du novarsénobenzol sur la corde du tympan	48
CHAPITRE VII. — Action du novarsénobenzol sur la chronaxie des nerfs de la vie organique	51
Chronaxie du système irido dilatateur	56
Chronaxie du pneumogastrique	61

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I. — Essai d'interprétation du mécanisme de la crise nitritode	65
CHAPITRE II. — Essai de sensibilisation par les poisons du système végétatif	71
CONCLUSION	77
BIBLIOGRAPHIE	79
TABLE DES MATIÈRES	83

Saint-Amand (Cher). — Imprimerie R. BUSSIÈRE. — 30-5-1932
